

**Zur Frage des "acid rebound" nach oraler und
intraduodенaler Applikation der
Antazida CaCO_3 und MgO**

von

KLAUS RÖDER

aus Lohr

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Zur Frage des " acid rebound " nach oraler und intra-
duodenaler Applikation der Antazida CaCO_3 und MgO

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Klaus Röder
aus
Lohr

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. med. G. K o c h

Referent: Prof. Dr. med. L. D e m l i n g

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 1972

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet'

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. med.

L. Demling für die Übernahme des Referates
ergebenst gedankt.

Ferner bin ich Herrn Priv. Doz. Dr. med.

R.ottenjann für die Überlassung des Themas
meiner Arbeit und den Herren Dr. med. P. Deyhle
sowie Dr. med. F. Paul für die vielen freund-
lichen Anregungen bei der Abfassung der
Dissertation zu besonderem Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	4
Ergebnisse	8
Diskussion	12
Zusammenfassung	19
Literaturverzeichnis	
Abbildungen	
Tabellen	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0071

E i n l e i t u n g

CaCO_3 gilt als Antazidum der Wahl (9,10). Es wird wegen seines Säurebindungsvermögens und des niedrigen Preises in der Ulkus-Therapie bevorzugt angewandt. Ziel der Antazidatherapie ist es, den pH des Magensaftes auf Werte über 3 anzuheben, um die proteolytische Aktivität des Pepsins weitgehendst zu reduzieren. Wie von verschiedenen Autoren nachgewiesen wurde, stimulieren akute und chronische Hypercalcämie die Magensekretion beim Menschen (3,4,14,15,16).

Der durch akute Hypercalcämie zu erzielende Anstieg der Magensekretion beträgt nach Untersuchungen von MURPHY und Mitarbeiter (14) sowie BARRERAS und DONALDSON (3) etwa 30% der durch Betazolhydrochlorid maximal stimulierten gastralen Säuresekretion. Mit dem Auftreten einer Hypercalcämie muß bei einer Dosierung von 30-60g/die innerhalb weniger Tage in 20-25% der Fälle gerechnet werden (13,17,18).

Es besteht eine Korrelation zwischen der Höhe der extrazellulären Calciumkonzentration und der Intensität der Magensekretion. DONEGAN und SPIRO wie auch OTTENJANN und Mitarbeiter haben bei einzelnen Probanden nachweisen können, daß eine Serumcalciumkonzentration über 6 mval/l die Magensäure- und Pepsinsekretion deutlich steigert (6,15).

Eine bemerkenswerte Korrelation zwischen Serumcalcium

und Serumgastrin stellten TRUDEAU und Mc GUIGAN fest (20). Bei einem Patienten mit ZOLLINGER - ELLISON - Syndrom waren nach Calciuminfusion die ohnehin schon erhöhten Serumgastrinwerte noch weiter gestiegen. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, daß Calcium möglicherweise auch unter physiologischen Bedingungen Gastrin freisetzt.

Auf eine Nebenwirkung des CaCO_3 haben kürzlich BARRE-RAS und FORDTRAN aufmerksam gemacht, das Phänomen des sogenannten " acid rebound " (4,7). Es handelt sich hierbei um einen den Ausgangswert überschreitenden Anstieg der gastralen Sekretion nach oraler Gabe von CaCO_3 , welche durch vorherige Nahrungszufuhr potenziert werden kann (7). Dieses Phänomen des CaCO_3 ist unerwünscht und wirkt dem Zweck einer sinnvollen Antazidatherapie entgegen.

Magnesium wirkt bei vielen physiologischen Vorgängen antagonistisch zum Calcium (8,9). ALCOCK und Mitarbeiter zeigten, daß im Gastrointestinal-Trakt Magnesium und Calcium über einen gemeinsamen Transportmechanismus absorbiert werden (1). OTTENJANN und DEYHLE konnten in ihren Arbeiten nachweisen, daß eine akute Hypermagnesiämie den stimulierenden Effekt der akuten Hypercalcämie auf die Magensekretion aufhebt und dieser Vorgang reversibel ist (5,15,16). Diese Untersuchungsergebnisse lassen die Vermutung zu, daß Magnesiumsalze auch den " acid rebound " - Effekt von oralem

CaCO_3 hemmen könnte.

Zur Klärung dieses Problems gingen wir bei unseren Untersuchungen von folgenden Überlegungen aus:

1. Kommt es nach oraler Gabe von 4g einer Kombination von CaCO_3 und MgO im Verhältnis 3:1 zu dem von FORDTRAN und BARRERAS nach alleiniger Applikation von CaCO_3 beschriebenen Effekt des " acid rebound " ?
Wenn ja,
 - a) nach welcher Zeit und
 - b) in welchem Ausmaße tritt diese gastrale Sekretionssteigerung auf ? (siehe Serie I - IV)
2. Wird ein " acid rebound " auch durch einen lokalen Effekt des Calciums im Bereich des Dünndarms hervorgerufen, wie FORDTRAN vermutet, oder beruht die gesteigerte Magensekretion auf einer Zunahme des Serumcalciums ? (siehe Serie V)
3. Inwieweit hemmt bei einer Instillation von CaCO_3 und MgO in das Duodenum das Magnesium die durch Calcium induzierte Steigerung der gastralen Sekretion ? (siehe Serie VI)

Methodik:

69 männliche Probanden, bei denen einige Tage vorher durch eine quantitative Magensekretionsanalyse nach KAY eine Normo- oder Hyperchlorhydrie festgestellt worden war, wurden in 6 verschiedenen Versuchsreihen untersucht. Als Kriterium der Normo- bzw. Hyperchlorhydrie wurde ein PAO (Peak Acid Output) über 10 bzw. über 30 mval HCl gewertet.

Serie I (17 Probanden) :

Nach Einführen einer Magensonde wurde der Nüchterninhalt des Magens aspiriert und verworfen, dann das Basalsekret während 1 Std. in 15 - Min. - Portionen abgesaugt. Anschließend wurde eine Einzeldosis von 3g CaCO_3 und 1g MgO peroral appliziert. Nach weiteren 1 1/2 Std. erfolgte Absaugen des Mageninhaltes über 30 Min. Diese 30 - Min. - Portion wurde verworfen. Dann wurde der Magensaft während 1 Std. in vier 15 - Min.-Portionen gesammelt. (Abb.1)

Serie II (11 Probanden) :

Zunächst Vorgehen wie in Serie I . 1/2 Std. vor Gabe einer Dosis der Antazidakombination CaCO_3 (3g) und MgO (1g) wurde eine Tasse Fleischbrühe mit zwei Eiern verabreicht, um die Potenzierbarkeit eines eventuell auftretenden " acid rebound " zu prüfen.

3 1/2 Std. nach Antazidaapplikation wurde der Magen-

saft über 30 Min. abgesaugt und verworfen, danach das Magensekret während 2 Std. in 15 - Min. - Portionen aspiriert. (Abb. 2)

Serie III (18 Probanden) :

Nach Legen einer Magensonde wurde wiederum der Nüchternsaft des Magens abgesaugt und verworfen, das Basalsekret in 15 - Min. - Portionen über 60 Min. aspiriert. Unmittelbar nach der letzten Portion wurde eine Tasse Fleischbrühe mit 2 Eiern verabreicht. $\frac{1}{2}$ Std. später wurde dann eine Kombinationsdosis von CaCO_3 (3g) und MgO (1g) peroral appliziert und weitere Dosen in gleicher Zusammensetzung und Menge eine und zwei Stunden nach der ersten Dosis gegeben. 1 Std. nach der letzten Gabe des Antazidum wurde das Magensekret über 30 Min. abgesaugt und verworfen, anschließend der Magensaft nochmals in 15 - Min. - Portionen über 60 Min. aspiriert. (Abb. 3)

Serie IV (11 Probanden) :

Zunächst erfolgte die Bestimmung der Basalsekretion wie in den vorausgegangenen Serien. Während der folgenden 5 Tage erhielten die Probanden die Kombination von CaCO_3 (3g) und MgO (1g) viermal täglich peroral 1 Std. nach den Mahlzeiten. Am 6. Tag erfolgte zur gleichen Tageszeit die Kontrolle der Basalsekretion. (Abb. 4)

Serie V (6 Probanden) :

Neben einer Magensonde wurde eine 2. Sonde ins Duodenum eingeführt. Ca. 10 cm über dem distalen Ende dieser Duodenalsonde war ein kleiner Gummiballon angebracht, der über einen zuführenden Luftschlauch aufgeblasen werden konnte. Die Sonde wurde ins Duodenum eingeführt, bis dieser Gummiballon postpylorisch im Bulbus duodeni zu liegen kam und daraufhin mit ca. 40 cm³ Luft aufgeblasen. Die Lage der Sonde wurde mehrmals röntgenologisch kontrolliert und anschließend fixiert. Somit war eine Blockierung des Magens gegen das Duodenum erreicht und ein Reflux des Duodenalsaftes in den Magen unterbunden. Der Nüchterninhalt des Magens wurde 1/2 Std. aspiriert und verworfen, dann das Basalsekret während einer Stunde in 15 - Min. - Portionen abgesaugt. Unmittelbar nach der letzten Portion wurden den Patienten über 1 Stunde 120 ml einer wäßrigen Lösung der Antazidakombination CaCO_3 (3g) und MgO (1g) infundiert. Diese wäßrige Lösung wurde mittels konz. HCl auf einen pH von 3 eingestellt und die eingegebenen Antazida in Lösung gebracht. Über die Dauer der Infusion lagen die Patienten auf der rechten Seite. Nach einer weiteren Stunde, in der die Wirkung abgewartet wurde, erfolgte Absaugen des Mageninhaltes über 30 Min. Diese 30 - Min. - Portion wurde verworfen und nun das Magensekret während 1 Std. in vier 15 - Min. - Portionen gesammelt. (Abb.5)

Serie VI (6 Probanden) :

Versuchsanordnung wie in Serie V. Es wurden den Probanden lediglich 120 ml einer wäßrigen Lösung von $4g\ CaCO_3$ (pH = 3) während einer Stunde durch die Sonde ins Duodenum infundiert (Abb. 5).

Zu Beginn der Magensekretionsanalysen der Serien I-IV, in Serie V und VI zu Beginn der Basalsekretionsanalyse, direkt nach der Infusion und $2\frac{1}{2}$ Std. danach, wurde Venenblut zur Bestimmung des Ca - und Mg - Spiegels im Serum entnommen. Für Calcium erfolgte die Bestimmung emissionsspektrometrisch, für Magnesium atomabsorptionsspektrometrisch.

Die H^+ - Konzentration der einzelnen Saftportionen wurde titrimetrisch mit Phenolrot als Indikator bestimmt. Aus den 15 - Min. - Portionen wurden die Stundenwerte des Volumens, der H^+ - Sekretion und -- unter Berücksichtigung der Volumina der einzelnen Portionen -- der H^+ - Konzentration ermittelt. Für diese Parameter sowie die Serumcalcium - und - magnesiumwerte wurden Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensgrenzen errechnet. Die Mittelwerte wurden miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Zeichen - Rangsummentest für Paardifferenzen nach WILCOXON.

E r g e b n i s s e :

Serie I

1 1/2 Std. nach peroraler Gabe von 3g CaCO_3 und 1g MgO stiegen die Werte der gastralen Sekretion leicht an. Der Anstieg war jedoch nicht signifikant. Das Sekretvolumen nahm von 114 auf 139,71 ml/h, die H^+ - Sekretion von 5,23 auf 6,76 mval/h zu (Tab. 1).

Von den untersuchten Serumelektrolyten stieg der Calciumspiegel von 4,58 auf 4,67 mval/l an, der Magnesiumspiegel fiel dagegen von 2,01 auf 1,94 mval/l ab.

Beide Änderungen waren aber statistisch nicht signifikant (Tab. 3).

Serie II

In dieser Serie fand sich ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung der Parameter. 3 1/2 Std. nach Einnahme der Antazidadosis und vorheriger Nahrungszufuhr war zunächst eine Zunahme des Volumens von durchschnittlich 91,73 auf 113,60 ml/h und der H^+ - Sekretion von 4,86 auf 6,25 mval/h zu beobachten. Während der letzten 60 Min. der Untersuchungen zeigten diese Parameter wieder eine fallende Tendenz mit Durchschnittswerten von 103,68 ml/h und 5,07 mval/h. Die mittlere H^+ - Konzentration nahm von 48,06 mval/l vor Antazidaapplikation auf 43,71 während der ersten und 39,78 mval/l während der zweiten Kontrolle ab (Tab. 2).

Von den untersuchten Serumelektrolyten zeigte der Magnesiumspiegel $3\frac{1}{2}$ Std. nach peroraler Zufuhr einen statistisch signifikanten Anstieg von 1,87 auf 2,09 mval/l ($p < 0,05$). Das Serumcalcium zeigte einen leichten Anstieg von 5,13 auf 5,24 mval/l. Ein signifikanter Unterschied war nicht festzustellen (Tab. 3).

Serie III

Die $1\frac{1}{2}$ std. nach der letzten von 3 in 1-std. Abstand voneinander gegebenen peroralen Dosen von 3g CaCO_3 und 1g MgO und vorheriger eiweißhaltiger Nahrung gemessenen Werte der Magensekretion zeigten einen Anstieg. Das Volumen nahm von 94,04 auf 106,25 ml, die H^+ -Konzentration von 27,13 auf 33,30 mval/l und die H^+ -Sekretion von 3,21 auf 3,46 mval/h zu (Tab. 4).

Der Serummagnesiumspiegel war mit Werten von 1,81 und 2,41 mval/l statistisch signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Im Calciumspiegel ist mit Werten von 4,96 und 4,99 mval/l praktisch keine Änderung eingetreten (Tab. 6).

Serie IV

Nach 5-tägiger peroraler Verabreichung von viermal täglich einer Dosis CaCO_3 (3g) und MgO (1g) ließen die am Morgen des 6. Tages ermittelten Sekretionsvolumen und H^+ -Sekretion eine Zunahme erkennen. Das Sekretionsvolumen stieg von 102,43 auf 106,10 ml/h, die H^+ -Sekretion von 3,11 auf 3,86 mval/h an. Dagegen fiel die H^+ -Konzentration geringgradig von 25,40 auf 21,66 mval/l ab (Tab. 5).

In dieser Untersuchung waren beide Serumelektrolyte signifikant verschieden. Das Serum - Calcium nahm von 4,73 auf 5,01 mval/l ($p < 0,05$), das Serum - Magnesium von 1,86 auf 2,30 mval/l ($p < 0,02$) zu (Tab. 6).

Serie V

1½ Std. nach der 1 - std. Infusion von 3g CaCO_3 und 1g MgO -- durch eine Sonde ins Duodenum infundiert -- stiegen die Werte der gastralen Sekretion an. Das Sekretionsvolumen nahm von 139,9 auf 151,5 ml/h, die H^+ - Konzentration von 44,04 auf 53,88 mval/l und die H^+ - Sekretion von 6,06 auf 7,91 mval/h zu. Der Anstieg dieser Parameter war jedoch nicht signifikant (Tab. 7).

Die Werte des Serumcalcium - und - Magnesiumspiegels, die vor Antazidaapplikation, direkt nach der einstündigen Infusion und nochmals 2½ Std. danach ermittelt wurden, wiesen keine statistisch signifikanten Änderungen auf. So stieg der Ausgangswert des Calciums von 4,7 über 4,8 auf 4,9 mval/l allmählich an, wogegen Magnesium einen rascheren Anstieg erkennen ließ, nämlich von 2,0 über 2,1 auf 2,4 mval/l (Tab. 9).

Serie VI

Auch in dieser Serie war keine statistisch signifikante Änderung der Parameter zu beobachten. 1½ Std. nach 1- std. Infusion von 4g CaCO_3 ins Duodenum fiel die Sekretionsmenge von 118,67 auf 98,0 ml/h ab, jedoch zeig-

ten H^+ -Konzentration und H^+ -Sekretion steigende Tendenzen von 45,23 gegenüber 32,69 mval/l und 4,99 gegenüber 4,32 mval/h (Tab.8).

Die Serumelektrolyte, die zum gleichen Zeitpunkt wie in Serie V bestimmt wurden, ließen ebenfalls signifikante Unterschiede vermissen. Der Ausgangswert des Calciums nahm erst $2\frac{1}{2}$ Std. nach Infusion von 4,5 auf 4,6 mval/l zu, während der Wert des Magnesiums praktisch konstant blieb, da in dieser Untersuchung 4g $CaCO_3$ allein appliziert worden waren (Tab.9).

D i s k u s s i o n :

CaCO_3 gilt als Antazidum der Wahl (9,10). Ein Hypercalcämiesyndrom wurde bei 20 - 25% der Patienten, welche optimale therapeutische Dosen von CaCO_3 oral erhielten, bereits nach wenigen Tagen beobachtet (13, 17,18). FORDTRAN und BARRERAS wiesen auf eine weitere unerwünschte Nebenwirkung des CaCO_3 hin; sie zeigten, daß mehrere Stunden nach oraler Gabe von 4 - 8g CaCO_3 eine den Ausgangswert übersteigende gastrale Sekretion auftritt.

Magnesium wirkt in vielen biologischen Funktionen als Calciumantagonist. Calcium soll die intrazelluläre Erregungsausbreitung vermitteln. Die intrazelluläre Freisetzung von Calciumionen bzw. ihr transmembraner Einstrom in die Zelle wird als wirksames Prinzip der elektrofunktionellen Kopplungsmechanismen diskutiert (11). Die hierdurch bedingten physiologischen Transformationsvorgänge sind für Zelleistungen wie Muskelkontraktion, Sekretion und Freisetzung von chemischen Überträgerstoffen wie z.B. Acetylcholin verantwortlich. Magnesium hemmt die Freisetzung von Acetylcholin und steigert die Aktivität der Cholinesterase (8). Der Einstrom des Calciums in die Zelle wird durch Magnesium gebremst. Es gibt Hinweise dafür, daß Magnesium die Resorption des Calciums durch kompetitive Hemmung des Transfersystems inhibiert (15). Verschiedene Untersuchungen haben ge-

zeigt, daß akute Hyperloömie eine Hemmung der Magensekretion hervorruft (15). Eine hemmende Wirkung induzierter Hypermagnesiämie auf die durch intravenöse applizierte Calcium stimulierte Magensekretion wurde von BARRERAS und DONALDSON sowie OTTENJANN und Mitarbeiter nachgewiesen (3,16).

Unsere Ergebnisse lassen ebenfalls eine Hemmung der von oral verabreichtem Calcium induzierten Magensekretion erkennen. Die 1½, 3½ und 4½ Stunden nach oraler Gabe von 4g einer Kombination von CaCO_3 und MgO im Verhältnis 3:1 durchgeführten Sekretionsanalysen ließen die von FORDTRAN und BARRERAS nach alleiniger Applikation von CaCO_3 beschriebene Zunahme der Magensekretion nicht erkennen. Von den untersuchten Elektrolyten stieg nur der Serummagnesiumspiegel 3½ Std. nach Gabe der Antazidkombination statistisch signifikant an ($p < 0.05$), ohne daß eine Hypermagnesiämie erreicht wurde. KOCIAN und Mitarbeiter beobachteten nach oraler Gabe von 2,5g CaCO_3 innerhalb einer Stunde einen Anstieg des Serumcalciumspiegels auf über 5,5 mval/l bei Patienten mit Normo- und auf über 6,0 mval/l bei solcher mit Hyperchlorhydrie. Mit ansteigendem Serumcalcium wurde eine Zunahme der gastralen HCl-Sekretion gemessen (12). Wir sahen 2½ Std. nach oraler Zufuhr von 3g CaCO_3 und 1g MgO nur eine leichte Zunahme des Serumcalciumspiegels von 0,09 mval/l ($p > 0.05$). Es ist nicht

wehrscheinlich, daß bei der von uns gewählten Dosis von 3g CaCO_3 die Zeitdifferenz von $\frac{1}{2}$ Std. für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich ist. Unserer Meinung nach dürfte die in unserem Experiment beobachtete Verzögerung der Calciumresorption auf die kompetitive Hemmung des gemeinsamen Transportmechanismus durch Magnesium zurückzuführen sein.

Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen wurde diese Antazidakombination mehrmals über bestimmte Zeiträume hinweg verabreicht. Die Sekretionsanalyse erfolgte in einem Falle nach 3-maliger oraler Zufuhr von 3g CaCO_3 und 1g MgO innerhalb von 3 Std., jeweils zu Beginn einer vollen Stunde gegeben. Im anderen Falle geben wir diese Kombinationsdosis über 5 Tage, täglich 4 Dosen per os jeweils eine Stunde nach der Mahlzeit und analysierten dann am Morgen des 6. Tages die Magensekretion. Die Ergebnisse zeigten keinen Hinweis für das Auftreten des sog. " acid rebound " nach CaCO_3 - Gabe, wenn gleichzeitig Magnesium beigegeben worden war. Ebenso war eine Hypercalcämie und der damit verbundene Säureanstieg nicht festzustellen (13,17,18). Der Serumcalciumspiegel stieg geringgradig nach 9g CaCO_3 in 3 Stunden an, ebenso stiegen Volumen, H^+ - Konzentration und H^+ - Sekretion leicht, jedoch nicht signifikant. Dagegen nahm der Serummagnesiumspiegel statistisch signifikant von 1,81 auf 2,41 zu ($p < 0,05$), ohne daß eine Hypermag-

nesiämie (über 2,5 mval) erreicht wurde, die Sekretionshemmung und Aziditätsabfall zur Folge hat (16). Bei dem Langzeitversuch über 5 Tage wiesen beide Elektrolyte signifikante Änderungen auf, Serumcalcium und Serummagnesium stiegen an, ohne daß es zur Hypermagnesiämie kam. Die Werte der gastralen Sekretion zeigten in beiden Versuchen keine Signifikanz.

BARRERAS berichtet, daß die orale Gabe von 2 - 8g CaCO_3 auch ohne konsekutive Hypercalcämie zu einer Stimulation der basalen Magensekretion führt. Dieses Phänomen konnten wir bei zusätzlicher Magnesiumapplikation nicht bestätigen. Der Langzeitversuch, bei dem wir 11 Probanden eine tägliche Dosis von 16g CaCO_3 und MgO im Verhältnis 3 : 1 über 5 Tage verabreicht hatten, brachte keinen Hinweis für eine Hypercalcämie und der damit verbundenen gastralen Sekretionssteigerung. Daraus könnte sich eine Bestätigung des Hinweises von OTTENJ'NN ergeben (15), daß Magnesium die Resorption des Calciums durch kompetitive Hemmung des Transfersystems inhibiert und daß der Einstrom des Calciums in die Zelle durch Magnesium gebremst wird (8). Gleichzeitige Magnesiumgabe müßte somit die unerwünschte Nebenwirkung von oral verabreichtem CaCO_3 -- nämlich Hypercalcämie und " acid rebound " -- einschränken, wenn nicht sogar ausschalten.

Ungeklärt ist dabei der Wirkungsmechanismus. Hypermagnesiämie hemmt die Säuresekretion des Magens (15). Als Ursache wird hauptsächlich eine Hemmung der Acetylcholin-

freisetzung in den prä- und postganglionären Vagusfasern diskutiert (3,16). Dieser Vorgang steht in Konkurrenz mit den Calciumionen, die für die intrazelluläre Erregungsausbreitung nötig sind, Acetylcholin freisetzen und die basale Säuresekretion des Magens anregen (11,12, 15). TRUDEAU und Mc GUIGAN wiesen, angeregt durch die Ergebnisse ihrer Versuche an einem Patienten mit ZOLLINGER-ELLISON- Syndrom, darauf hin, daß Calcium möglicherweise unter physiologischen Bedingungen Gastrin freisetzt (20). Im ersten Falle wären die HCl - produzierenden Belegzellen, im letzten Falle die Gastrin-sezierenden Zellen der Antrumschleimhaut als Erfolgsorgane anzusehen.

Auf einen weiteren Mechanismus hat OTTENJANN aufmerksam gemacht (15). Hypercalcämie setzt auch die neuromuskuläre Erregbarkeit der glatten und quergestreiften Muskulatur herab. Die darauf resultierende Entleerungsverzögerung des Magens bedingt einen längeren Kontakt des Speisebreies mit der Antrumschleimhaut und führt damit zu vermehrter Freisetzung von Gastrin, die ihrerseits vermehrte HCl- Produktion zur Folge hat.

FORDIRAN hält eine Hypercalcämie als Ursache der Steigerung der Magensekretion nach oraler Gabe von CaCO_3 für unwahrscheinlich, da er zwar einen Anstieg des Serumcalciumspiegels, jedoch keine Korrelation zur gastralen Sekretion fand (7). Eine CaCO_3 - Infusion direkt in das Duo-

denum hatte bei einem seiner Probanden ebenfalls Hypersekretion provoziert. Der gleiche Autor nimmt aufgrund dieser Ergebnisse an, daß Calcium den gastralen Säureanstieg durch einen lokalen Effekt innerhalb des Gastrointestinaltraktes -- wahrscheinlich im Bereich des Dünndarms -- induziert.

Zur Klärung dieser Annahme instillierten wir einmal CaCO_3 (4g) allein und später unsere Kombinationsdosis CaCO_3 und MgO im Verhältnis 3:1 direkt in den oberen Duodenalabschnitt. Vorher war der Magen gegen das Duodenum mittels einer aufblasbaren Sonde abgeblockt worden. Es zeigte sich nach der einstündigen Instillation von CaCO_3 allein und dann in Verbindung mit MgO ein leichter Anstieg des Serumcalciums und der Magensekretion. Die Unterschiede waren aber in beiden Fällen nicht signifikant. Die von FORDTRAN diskutierte lokale Wirkung des Calciums auf den Dünndarm hat sich in unseren Untersuchungen nicht bestätigen lassen.

Wir glauben vielmehr, daß ein Anstieg des Calciums im Serum, sei er durch intravenöse Calciuminfusion, orale Calciumgabe, direkte Instillation in den Dünndarm oder durch pathologische Veränderungen wie im Falle des Hyperparathyreoidismus induziert, die Erklärung für eine Stimulierung der Magensekretion sein müßte.

Unsere Ergebnisse lassen weiter vermuten, daß Magnesium die Resorption von Calcium kompetitiv hemmt. Es ist außerdem denkbar, daß Magnesiumionen die -- wie kürzlich von

TRUDEAU und Mc GUIGAN gezeigt wurde (20) -- durch intravenöse Calciumzufuhr stimulierte Gastrinkonzentration im Serum senkt und möglicherweise auf diesem Wege die Magensekretion beeinflusst.

Das ideale Antazidum existiert offensichtlich nicht. Für die Auswahl eines brauchbaren Antazidums sind Faktoren wie Wirkungsdeuer und -intensität, Reaktionsschnelligkeit zwischen Antazidum und Magensäure und nicht zuletzt die schädlichen Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung. CaCO_3 ist hinsichtlich seiner guten Säurebindung, seines niederen Preises und seiner relativ schnellen Wirkung unter den brauchbaren Antazida vorzuziehen (9,10). Soweit stimmen wir mit KIRSNER und GROSSMAN überein. Eine intensive Antazidetherapie mit CaCO_3 birgt aber das Risiko einer Hypercalcämie mit ihren Begleiterscheinungen (BERNETT's- Syndrom) und des " acid rebound " in sich. Dadurch sind der Dauer der Behandlung Grenzen gesetzt, die zusätzlich noch durch den Arzt laufend überwacht werden muß.

MgO hat ebenfalls einen wirksamen antaziden Effekt auf die Magensekretion, wirkt aber bezüglich des CaCO_3 bei vielen physiologischen Vorgängen antagonistisch. Wir konnten in unseren Studien feststellen, daß unter dem Einfluß von MgO die unerwünschten Komplikationen des CaCO_3 ausgeblieben sind und dürfen annehmen, daß

diese Antazidakombination einen idealeren Neutralisator der Magensäure darstellt.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Bei 57 männlichen Probanden mit Normo - oder Hyperchlorhydrie (durch maximalen Betazoltest ermittelt) wurde in vier Versuchsserien der Einfluß von oralem CaCO_3 (3g) in Kombination mit MgO (1g) auf die HCl - Sekretion des Magens untersucht. Weder $1\frac{1}{2}$, $3\frac{1}{2}$ noch $4\frac{1}{2}$ Std. nach oraler Gabe der Antazidakombination war der üblicherweise nach alleiniger Zufuhr von CaCO_3 beobachtete " acid rebound ", d.h. die den Ausgangspunkt übersteigende HCl - Sekretion, zu beobachten. Der Serummagnesiumspiegel stieg $3\frac{1}{2}$ Std. nach oraler Antazidagabe statistisch signifikant an ($p < 0,05$), ohne daß eine Hypermagnesiämie erreicht wurde.

In weiterführenden Untersuchungen wurde diese Antazidakombination mehrmals über bestimmte Zeiträume hinweg verabfolgt. Die Sekretionsanalyse erfolgte in einem Falle nach dreimaliger oraler Zufuhr von 3g CaCO_3 und 1g MgO innerhalb von 3 Stunden, jeweils zu Beginn einer vollen Stunde gegeben, im anderen Falle über 5 Tage, täglich 4 Dosen per os jeweils eine Stunde nach den Mahlzeiten.

Die Resultate brachten keinen Hinweis für das Auftreten des sog. " acid rebound " nach CaCO_3 - Gabe, wenn gleichzeitig Magnesium beigegeben worden war. Ebenso war eine Hypercalcämie nicht festzustellen.

Im ersten Falle war der Serummagnesiumspiegel signifikant angestiegen ($p < 0,01$), im zweiten Falle waren beide Serumelektrolyte, sowohl Calcium wie auch Magnesium, signifikant erhöht ($p < 0,05$) und ($p < 0,02$), ohne daß eine Hypercalcämie bzw. Hypermagnesiämie erreicht wurde.

In zwei weiteren Serien wurde bei 12 Probanden der von FORDTRAN vermutete lokale Effekt des Calciums auf den Dünndarm und die Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Magnesium geprüft. Wir instillierten einmal 4g CaCO_3 allein, das andere Mal unsere Kombinationsdosis nach Pylorusblockierung direkt in den oberen Duodenalabschnitt. Unsere Ergebnisse haben die Annahme von FORDTRAN nicht bestätigt.

Wir glauben vielmehr, daß ein Anstieg des Calciums im Serum die Erklärung für eine Stimulierung der Magensekretion sein müßte. Unsere Resultate lassen weiter vermuten, daß Magnesium die Resorption von Calcium kompetitiv hemmt. Es ist außerdem denkbar, daß Magnesiumionen die durch intravenöse Calciumzufuhr stimulierte Gastrinkonzentration im Serum inhibiert und hierdurch Einfluß auf die gastrale HCl - Sekretion nimmt.

Literaturverzeichnis:

1. Alcock, N. and I. Mac Intyre
Interrelation of calcium and magnesium absorption
Clin. Sc. 22, 185-193 (1962)
2. Barreras, R.F. and R.N. Donaldson Jr.:
Gastric secretion during hypercalcemia in man
Gastroenterology 50, 881 (1966)
3. Barreras, R.F. and R.H. Donaldson :
Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion
Gastroenterology 52, 670-675 (1967)
4. Barreras, R.F. Oral calcium carbonate and gastric secretion
Clin.Res. 16, 446 (1968)
5. Deyhle, P. , S.E. Miederer und R. Ottenjann:
Der Einfluss akuter Hypercalcämie auf die durch Hypermagnesiämie gehemmte Magensekretion
Klin. Wschr. 48, 384 -385 (1970)
6. Donegan, W.L. and H.M. Spiro:
Parathyroids and gastric secretion
Gastroenterology 38, 750-759 (1960)
7. Fordtran, J.S.: Acid rebound
NEJM 279, 900-905 (1968)
8. Gerhards, K-P., M. Böttcher und R.W. Straub:
Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am spontan aktiven Darm
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279,239-250(1964)

9. Grossman, M.J.: Physiologic approach to medical management of duodenal ulcer
AmJ.dig.Dis. 6, 56 (1961)
10. Kirsner, J.B.: Progress in gastroenterology : peptic ulcer: review of recent literature on various clinical aspects, Part II
Gastroenterology 54, 945-975 (1968)
11. Klaus, W. und H. Lüllmann:
Calcium als intrazelluläre Überträger-
substanz und die mögliche Bedeutung dieses Mechanismus für pharmakologische
Wirkungen.
Klin. Wschr. 42, 253-259 (1964)
12. Kocian, J. and D. Hlavackova:
Calcium and gastric secretion, I
Rev. Czech. Med. 15, 45-54 (1969)
13. Mc Millan, D.E. and R.B. Freeman:
The milk- alkali syndrome
Dedicine (Balt.) 44, 485-501 (1965)
14. Murphy, D.L., H. Goldstein, J.D. Boyle, and S. Ward:
Hypercalcemia and gastric secretion in man
J. Appl. Physiol. 21, 1607-1610 (1966)
15. Ottenjann, R., F. Widmsier und L. Demling:
Magensekretion bei akuter Hypercalcämie
und Hypermagnesiämie
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.69, 160-163 (1963)
16. Ottenjann, R., P. Deyhle, K.H. Schaller und O. Stadelmann:
Über den Einfluss akuter Hypermagnesi-
ämie auf die durch Hypercalcämie stimu-
lierte Magensekretion
Klin. Wschr. 47, 1204-1206 (1969)

17. Piper, D.W.: Antacid and anticholinergic drug
therapy of peptic ulcer
Gastroenterology 52, 1009-1018 (1967)
18. Stiel, N.J., C.A. Mitchell, F.J. Radcliff and D.W.Piper:
Hypercalcemia in patients with peptic
ulceration receiving large doses of
calcium carbonate
Gastroenterology 53, 900-904 (1967)
19. Toda, N. and T.C. West:
Interaction between Na, Ca, Mg and
vagal stimulation in the S-A node of
the rabbit
Am.J. Physiol. 212, 424-430 (1967)
20. Trudeau, W.L., and E.Mc Guigan:
Effects of calcium on serum gastrin
levels in the Zollinger-Ellison syndrome
NEJM 281, 862-866 (1969)

VERSUCHSANORDNUNG SERIE I

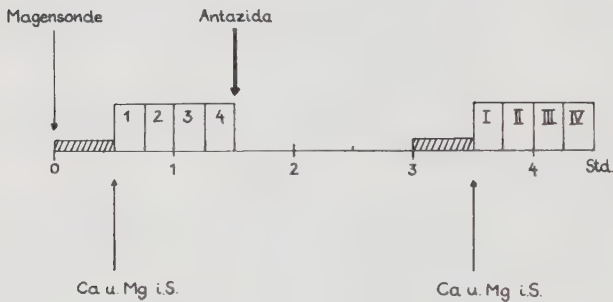


Abb. 1 :

Legende:

Nach Einführen einer Magensonde und Verwerfen des Nüchterninhaltes wurde das Basalsekret während 1 Std. in 15 - Min. - Portionen abgesaugt. Anschließend wurde eine Einzeldosis von 7g CaCO_3 und 1g MgO appliziert. Nach weiteren 1 1/2 Std. wurde eine 30 - Min. - Portion verworfen und der Magensaft während 1 Std. in vier 15 - Min. - Portionen gesammelt. Die Serumelektrolytbestimmung erfolgte jeweils zu Beginn der Magensekretionsanalysen.

VERSUCHSANORDNUNG SERIE II

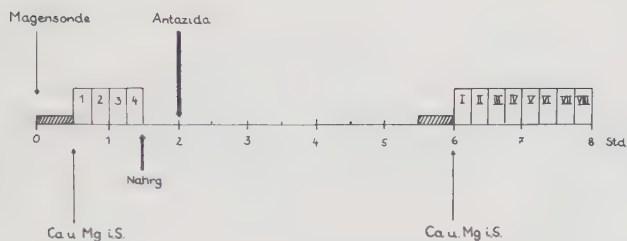


Abb. 2 :

Legende:

Zunächst Vorgehen wie in Serie I. $\frac{1}{2}$ Std. vor Gabe der Antazidakombination CaCO_3 (3g) und MgO (1g) wurde eine Tasse Fleischbrühe mit zwei Eiern verabreicht. $3\frac{1}{2}$ Std. nach Antazidaapplikation wurde der Magensaft über 30 Min. abgesaugt und verworfen, danach das Magensekret während 2 Std. in 15 - Min. - Portionen aspiriert.

VERSUCHSANORDNUNG
SERIE III

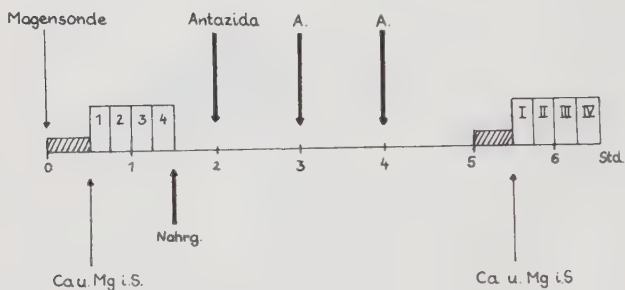


Abb. 3 :

Legende:

Nach Aspiration des Basalsekretes in vier 15 - Min. - Portionen wurde Fleischbrühe mit zwei Eiern verabreicht. 1/2 Std. später wurde die Kombinationsdosis von 3g CaCO_3 und 1g MgO peroral appliziert und weitere Dosen in gleicher Zusammensetzung und Menge eine und zwei Stunden nach der ersten Dosis gegeben. Die 30 - Min. - Portion wurde wieder verworfen und das Magensekret in 15 - Min. - Portionen über 60 Min. gesammelt.

VERSUCHSANORDNUNG
SERIE IV

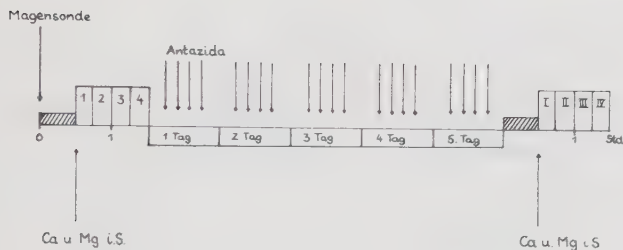


Abb. 4 :

Legende:

Bestimmung der Basalsekretion wie bisher. Während der folgenden 5 Tage erhielten die Probanden die Antazida-kombination von CaCO_3 (3g) und MgO (1g) viermal täglich peroral nach den Mahlzeiten. Am 6. Tag erfolgte zur gleichen Tageszeit die Kontrolle der Basalsekretion.

VERSUCHSANORDNUNG SERIE V u. VI

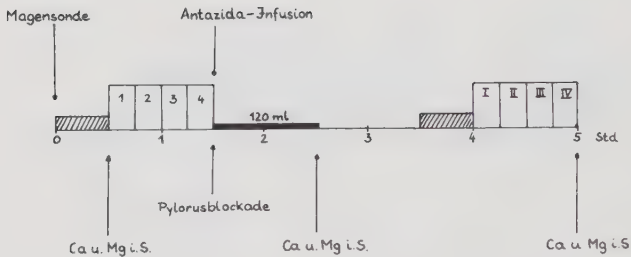


Abb. 5 :

Legende:

Nach Aspiration der Basalsekretion in vier 15 - Min. - Portionen wurde der Pylorus durch eine Sonde blockiert und 120 ml einer wässrigen Lösung der Antazidakombination CaCO_3 und MgO im Verhältnis 3:1 in Serie V und des Antazidums CaCO_3 allein in Serie VI infundiert. 1 Std. danach wurde der Magensaft über 30 Min. abgesaugt und verworfen und dann in vier 15 - Min. - Portionen gesammelt. Die Ca - und Mg - Bestimmung erfolgte zu Beginn der Basalsekretionsanalyse, direkt nach der Infusion und 2 1/2 Std. danach.

Sekretionsanalyse

	Vol. (ml/h)	H ⁺ (mval/l)	H ⁺ (mval/h)
vor	114,00	42,07	5,23
	± 49,48	± 28,60	± 4,03
CaCO ₃ (3g)			
MgO (1g)			
11/2	139,71	47,46	6,76
Std.			
nach	± 88,59	± 31,25	± 5,76

Tab. 1 : (Serie I: n = 17)

Legende:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Stundenwerte des Volumens, der H⁺ - Sekretion und der unter Berücksichtigung der Volumina der Einzelportionen ermittelten H⁺ - Konzentration vor und 11/2 Std. nach peroraler Zufuhr von 3g CaCO₃ und 1g MgO ($p > 0,05$ für alle Parameter).

Sekretionsanalyse

	Vol. (ml/h)	H ⁺ (mval/l)	H ⁺ (mval/h)
vor	91,73	48,06	4,86
	± 50,18	± 38,95	± 5,54
3½ Std. nach	113,60	43,71	6,25
	± 72,81	± 35,89	± 6,52
CaCO ₃ (3g) MgO (1g) (Nahrung)	103,68	39,78	5,07
	± 72,97	± 29,33	± 7,02

Tab. 2 : (Serie II n = 11)

Legende:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Stundenwerte des Sekretionsvolumens, der H⁺ - Sekretion und der unter Berücksichtigung der Einzelportionen errechneten H⁺ - Konzentration vor, 3½ Std. nach peroraler Gabe von 3g CaCO₃ und 1g MgO (p > 0,05 für alle Parameter).

Serumelektrolyte

Ca i.S. (mval/l) Mg i.S. (mval/l)

<u>Serie I</u>			
CaCO ₃ (3g) MgO (1g)	vor	4,58	2,81
		± 0,35	± 0,45
	1 1/2 Std.	4,67	1,94
	nach	± 0,31	± 0,33

<u>Serie II</u>			
CaCO ₃ (3g) MgO (1g) (Nahrg.)	vor	5,13	1,87
		± 0,20	± 0,51
	3 1/2 Std.	5,24	2,09
	nach	± 0,42	± 0,55

Tab. 3:

Legende:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumcalcium- und-magnesiumwerte vor und 1 1/2 Std. (Serie I), bzw. vor und 3 1/2 Std. (Serie II) nach peroraler Gabe von 3g CaCO₃ und 1g MgO und vorheriger Nahrungszufuhr. Der Anstieg des Serummagnesiumspiegels 3 1/2 Std. nach Antazidapplikation ist statistisch signifikant (p < 0,05).
(Für die übrigen Werte p > 0,05).

Sekretionsanalyse

	Vol.(ml/h)	H ⁺ (mval/l)	H ⁺ (mval/h)
vor	94,04	27,13	3,21
Antazida	± 76,28	± 23,62	± 5,07
nach	106,25	33,30	3,46
Antazide	± 51,63	± 22,28	± 3,03

Tab. 4: (Serie III n = 18)

Legende:

Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen der Stundenwerte des Volumens, der H⁺- Sekretion und der unter Berücksichtigung der Volumina der Einzelportionen ermittelten H⁺- Konzentration vor und nach dreimaliger peroraler Zufuhr von 3g CaCO₃ und 1g MgO über drei Stunden.
(Für alle Werte p > 0,05).

Sekretionsanalyse

	Vol.(ml/h)	H ⁺ (mval/l)	H ⁺ (mval/h)
vor	102,43	25,40	3,11
Antazida	± 63,62	± 22,45	± 4,71
nach	106,10	24,66	3,86
Antazida	± 95,72	± 24,15	± 3,81

Tab. 5: (Serie IV- n = 11)

Legende:

Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen der Stundenwerte des Volumens, der H⁺-Sekretion und der unter Berücksichtigung der Volumina der Einzelportionen ermittelten H⁺-Konzentration vor und nach peroraler Zufuhr von 3g CaCO₃ und 1g MgO viermal täglich 1 Std. nach den Mahlzeiten über 5 Tage.

(Für alle Werte $p > 0,05$).

Serumelektrolyte

Ca i.S. (mval/l) Mg i.S. (mval/l)

<u>Serie III</u>			
CaCO ₃ (3g) MgO (1g) (Nahrg.)	vor	4,96	1,81
	Antazida	± 0,24	± 0,32
	nach	4,99	2,41
	Antazida	± 0,38	± 0,73
<u>Serie IV</u>			
CaCO ₃ (3g) MgO (1g) (Nahrg.)	vor	4,73	1,86
	Antazida	± 0,41	± 0,34
	nach	5,01	2,30
	Antazida	± 0,31	± 0,36

Tabelle 6:

Legende:

Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen der Serumcalcium- und -magnesiumwerte vor und nach peroraler Gabe von 3g CaCO₃ und 1g MgO und Nahrungszufuhr über 3 Std. (Serie III) bzw. über 5 Tage (Serie IV). Der Serummagnesiumspiegel zeigt in Serie V einen signifikanten Anstieg ($p < 0,01$). Ebenso änderten sich in Serie IV Serumcalciumspiegel ($p < 0,05$) und Serummagnesiumspiegel ($p < 0,02$) statistisch signifikant. (Für alle übrigen Werte $p > 0,05$).

Sekretionsanalyse

	Vol.(ml/h)	H ⁺ (mval/l)	H ⁺ (mval/h)
vor	139,9	44,04	6,06
Antazida	± 61,4	± 14,95	± 3,28
nach	151,5	53,88	7,91
Antazida	± 28,84	± 23,18	± 3,0

Tab. 7: (Serie V- n = 6)

Legende:

Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen der Stundenwerte des Volumens, der H⁺-Sekretion und der unter Berücksichtigung der Volumina der Einzelportionen ermittelten H⁺-Konzentration vor und 1½ Std. nach Infusion von 3g CaCO₃/ 1g MgO durch die Duodenalsonde.

(Für alle Werte $p > 0,05$).

Sekretionsanalyse

	Vol. (ml/h)	H ⁺ (mval/l)	H ⁺ (mval/h)
vor	118,67	32,69	4,32
Antazida	± 66,56	± 12,55	± 3,08
nach	98,0	45,23	4,99
Antazida	± 44,28	± 16,63	± 3,91

Tab. 8: (Serie VI- n = 6)

Legende:

Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen der Stundenwerte des Volumens, der H⁺-Sekretion und der unter Berücksichtigung der Volumina der Einzelportionen ermittelten H⁺-Konzentration vor und 1½ Std. nach Infusion von 4g CaCO₃ durch die Duodenalsonde. (Es gilt für alle Werte p > 0,05).

Serumelektrolyte

Ca i.S.(mval/l) Mg i.S.(mval/l)

<u>Serie V</u>			
CaCO ₃ (3g) MgO (1g)	vor	4,7	2,0
	Antazida	± 0,9	± 0,4
	nach	4,8	2,1
	Infusion	± 0,9	± 0,2
	2 1/2 Std. nach	4,9	2,4
	Infusion	± 0,8	± 0,5
<u>Serie VI</u>			
CaCO ₃ (4g)	vor	4,5	2,1
	Antazidum	± 0,6	± 0,45
	nach	4,5	2,1
	Infusion	± 1,1	± 0,5
	2 1/2 Std. nach	4,6	2,0
	Infusion	± 0,77	± 0,35

Tab. 9:

Legende:

Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen der Serumcalcium- und- magnesiumwerte vor, direkt nach und 2 1/2 Std. nach der 1-std. Infusion von 3g. CaCO₃ und 1g MgO (Serie V) und 4g CaCO₃ (Serie VI).
(Für alle Werte $p > 0,05$).

Lebenslauf

Ich, Klaus Röder, wurde am 11. Februar 1944 in
Lohr am Main als Sohn des Forstamtsrates Rudolf
Röder und seiner Ehefrau Monika, geb. Geist, ge-
boren. Von 1950 - 1954 besuchte ich die Volks-
schule in Hundelshausen, Kreis Gerolzhofen und
trat im Jahre 1954 in das Humanistische Gymnasium
zu Lohr am Main ein. Dort lernte ich im Jahre 1963
das Abitur ab. Von 1963 - 1965 leistete ich mei-
nen Wehrdienst bei der Bundeswehr und begann am
2. Mai 1966 das Studium der Medizin an der Uni-
versität Erlangen - Nürnberg. Im Jahre 1967 be-
stand ich hier das Vorphysikum und im Jahre 1968
das Physikum. Im Februar 1972 schloß ich dieses
Studium mit dem Staatsexamen ab.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5